PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-151324
(43)Date of publication of application : 11.06.1996

(51)Int.Cl.
A61K 31/195
A61K 7/16
A61K 7/18
A61K 7/26
A61K 31/045
A61K 31/085
A61K 31/14
A61K 31/155
A61K 31/22
A61K 31/44
A61K 31/70
A61K 31/77
A61K 33/16
A61K 33/24
A61K 35/64
A61K 35/78
A61K 45/00
//(A61K 31/085
A61K 31:195)
(A61K 31/155
A61K 31:195
A61K 31:77)
(A61K 35/78
A61K 31:77)

(21)Application number : 06-319152
(22)Date of filing : 28.11.1994
(71)Applicant : SUNSTAR INC
(72)Inventor : TSUNEMITSU AKIRA
SUIDOU HIROHISA

(54) ANTIMICROBIAL PREPARATION

(57)Abstract:
PURPOSE: To obtain an antimicrobial preparation exhibiting excellent antimicrobial activity against the aggregate and lump of microorganisms, such as a biofilm or plaque, which can substantially not be controlled with an antimicrobial agent a lone.
CONSTITUTION: The antimicrobial preparation contains 0.001-10wt.% of arginine or its derivative and 0.001-10wt.% of a compound exhibiting antimicrobial activity. The further addition of 0.005-5wt.% of at least a surfactant selected from a nonionic surfactant and an amphoteric surfactant to the antimicrobial preparation gives the more excellent antimicrobial effect. The compound exhibiting the antimicrobial activity includes cationic antimicrobial agents (e.g. cetylpyridinium chloride), fluorides, natural antimicrobial agents (e.g. thymol, oil-soluble glycyrrhiza extract, a polyphenol), trichlosan, and isopropylmethylphenol. The nonionic surfactant is preferably a polyethylene oxide-polypropylene oxide block copolymer, and the amphoteric surfactant is preferably a palm oil fatty acid amide propylbetaine.

LEGAL STATUS
[Date of request for examination] 05.06.2001
[Date of sending the examiner's decision of

(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12) 公開特許公報（A）　(11)特許出願公開番号

特開平8－151324

(43)公開日　平成8年(1996) 6月11日

(51)Int.Cl.[6]	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 31/195	AGA	9455－4C		
7/16				
7/18				
7/26				
31/045		9455－4C		

審査請求　未請求　請求項の数11　FD　(全 6 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平6－319152

(22)出願日　平成6年(1994) 11月28日

(71)出願人　000106324
サンスター株式会社
大阪府高槻市朝日町3番1号

(72)発明者　常光　旭
大阪府池田市石橋4丁目2番2号

(72)発明者　水道　裕久
大阪府河内長野市本町20番33号

(54)【発明の名称】　抗菌製剤

(57)【要約】
【目的】抗菌剤が単独では作用しにくいバイオフィルムやプラークなど微生物の集合体や塊に対し優れた抗菌活性を示す抗菌製剤を提供する。
【構成】アルギニンまたはその誘導体と抗菌活性を示す化合物を配合することを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項１】アルギニンまたはその誘導体および抗菌活性を示す化合物を配合することを特徴とする抗菌製剤

【請求項２】ノニオン界面活性剤および両性界面活性剤から選ばれる少なくとも１種の界面活性剤を配合した請求項１記載の抗菌製剤

【請求項３】ノニオン界面活性剤がポリエチレンオキシドポリプロピレンオキシドブロックコポリマー類またはショ糖脂肪酸エステルである請求項２記載の抗菌製剤

【請求項４】抗菌活性を示す化合物がカチオン性抗菌剤である請求項１、２および３記載の抗菌製剤

【請求項５】カチオン性抗菌剤が塩化セチルピリジニウムである請求項４記載の抗菌製剤

【請求項６】抗菌活性を示す化合物がフッカ物である請求項１、２および３記載の抗菌製剤

【請求項７】フッカ物がフッカナトリウムまたはフッカスズである請求項６記載の抗菌製剤

【請求項８】抗菌活性を示す化合物が天然の抗菌剤である請求項１、２および３記載の抗菌製剤

【請求項９】天然の抗菌剤がチモール、油溶性甘草エキス、プロポリス、カミツレ、ポリフェノール、桑白皮エキス、アロエエキス、茶エキスから選ばれる１種以上である請求項８記載の抗菌製剤

【請求項１０】抗菌活性を示す化合物がトリクロサンまたはイソプロピルメチルフェノールである請求項１、２および３記載の抗菌製剤

【請求項１１】用途が口腔用である請求項１～１０記載の抗菌製剤

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【産業上の利用分野】本発明は、抗菌剤が単独では作用しにくいバイオフィルムやプラークなど微生物の集合体や塊に対し優れた抗菌活性を示す抗菌製剤に関する。

【０００２】

【従来の技術および問題点】抗菌剤には種々のタイプのものがあり、それぞれ種々の感染症の予防や治療、医療用具の滅菌、医薬品、食品工場など無菌性が要求される場所の殺菌・消毒などに幅広く用いられている。しかし、その抗菌効果には限界があり、バイオフィルムやプラークなど微生物の集合体や塊に応用した場合や蛋白成分が共存した場合などにはその効果が充分発揮されず、抗菌剤の濃度を上げたり、処理時間を長くするなどの必要があり、安全性、経済性、抗菌効率の面から、必ずしも満足できるものばかりではなかった。

【０００３】

【問題点を解決するための手段】本発明者らはかかる事情に鑑み鋭意検討をかさねた結果、その作用機序は明らかではないが、アルギニンまたはその誘導体と抗菌活性を示す化合物を配合することにより、共存蛋白の影響をほとんど受けず、微生物の懸濁液はもとよりバイオフィルムやプラークなど微生物の集合体や塊に対しても優れた抗菌効果を発揮し、さらにノニオン界面活性剤および両性界面活性剤から選ばれる少なくとも１種の界面活性剤を追加配合することにより、より優れた抗菌効果を発揮することを見出し、本発明を完成するに至った。

【０００４】尚、特開平３－１７８９２６にはアルギニンを配合した口腔用組成物が開示されているが、これはその歯周疾患の慢性炎症時の出血予防、浮腫抑制効果について述べたものであり、本出願の効果を容易に類推できるものではない。以下本発明を具体的に説明する。

【０００５】本発明はアルギニンまたはその誘導体及び抗菌活性を示す化合物を配合することを特徴とする抗菌製剤、さらにはこれらとノニオン界面活性剤および両性界面活性剤から選ばれる少なくとも１種の界面活性剤を配合してなる抗菌製剤を提供するものである。本発明の抗菌製剤は医療用具の滅菌、医薬品、食品工場など無菌性が要求される場所の殺菌・消毒などに利用されるだけでなく、う蝕、歯周病、口内炎などの口腔感染症をはじめとする種々の感染症の原因菌やそれらの菌塊を抑制し、これら感染症の予防や治療およびこれら原因菌が関与した口臭や体臭の抑制に非常に有用である。

【０００６】本発明のアルギニンの誘導体はアルギニンの塩酸塩や燐酸塩、アルギニンエチルエステル、アルギニンメチルエステル、アルギニングルタミン酸、アルギニンアスパラギン酸塩、Ｌ－アルギニンリン酸など製造上許容されるものなら何れでもよく、これらを２種以上配合してもかまわない。本発明中アルギニンまたはその誘導体の配合量は抗菌製剤中０．００１～１０重量％が好ましく、０．０１～５重量％がより好ましい。０．００１重量％未満では本発明の効果が十分得られず、１０重量％を越えると製剤上あるいはコスト的に不利である。

【０００７】また本発明の抗菌活性を示す化合物とは塩化セチルピリジニウム、塩化デカリニウム、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジンの塩酸塩またはグルコン酸塩などのカチオン性の抗菌剤のほか、トリクロサン、イソプロピルメチルフェノール、オフロキサシン、アレキシジン、ヘキセチジン、ヨウ素、ポビヨンヨード、フッカナトリウムやフッカスズ、モノフルオロリン酸ナトリウムなどのフッカ物、チモール、メントール、オイゲノール、タンニン、ポリフェノール、ラタニア、カミツレ、ミルレ、セージ、茶エキス、ヒノキエキス、油溶性甘草エキス、桑白皮エキス、アロエエキス、プロタミン、プロポリス、リゾチームなどの天然抗菌剤、ミノサイクリン、テトラサイクリンなどの抗生物質が挙げられるがこれらに限定されるものではない。好ましくは塩化セチルピリジニウム、トリクロサン、イソプロピルメチルフェノール、フッカナトリウム、フッカスズ、チモール、油溶性甘草エキス、プロポリス、カミツレ、ポリフェノール、桑白皮エキス、アロエエキス、茶エキスであ

る。これらの抗菌剤は単独で、またはこれらを組み合わせて用いることができ、その配合量は抗菌剤の総量で抗菌製剤中０．００１～１０重量％が好ましく、０．０１～５重量％がより好ましい。０．００１重量％未満では本発明の効果が十分得られず、１０重量％を越えると製剤上あるいはコスト的に不利である。

【０００８】本発明で用いるノニオン界面活性剤としては、例えば、ポリエチレンオキシドポリプロピレンオキシドのブロックコポリマー類、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類、ショ糖脂肪酸エステル、脂肪酸アミドジエタノール、アシルグルコシド、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられるが、特に好ましくは、ポリエチレンオキシドポリプロピレンオキシドのブロックコポリマー類またはショ糖脂肪酸エステルである。

【０００９】両性界面活性剤も特に限定されるものではなく、アルキルベタイン型、アルキルアミドベタイン型、イミダゾリン型、グリシン型などが挙げられる。好ましくは、２－アルキル－Ｎ－カルボキシメチル－Ｎ－ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタインまたはヤシ油脂肪酸アミドプロピルベタインである。これらのノニオン界面活性剤および両性界面活性剤は単独で、またはこれらを組み合わせて用いることができ、その配合量は界面活性剤の総量として、抗菌製剤全量に基づいて０．００５～５重量％、好ましくは、０．０５～３重量％である。

【００１０】ノニオン界面活性剤と両性界面活性剤を組み合わせて用いる場合、その配合比はノニオン界面活性剤：両性界面活性剤の重量比で１：６０から６０：１の範囲が好ましい。

【００１１】本発明の抗菌製剤は、常法により製造することができ、液体、液状、ゲル状、ペースト状、ガム状、固形物とすることができる。例えば、口腔に応用する場合には、歯磨（練歯磨、潤性歯磨、液状歯磨、液体歯磨、マウスウオッシュ等）、ペースト状組成物（例え＊ ＊ば、口腔用パスタ、歯肉マッサージクリーム等）、口腔清涼剤（例えば錠剤、スプレー等）、イリゲーター用溶液等の形態にすることができる。更に、前記の成分に加え、抗菌製剤の形態に応じて通常の有効基剤を用いてもよい。例えば、トラネキサム酸、グリチルリチン酸ジカリウム、ビタミンＥ、アズレンなどの薬効剤やその他界面活性剤、溶剤、ｐＨ調整剤、防腐剤、甘味剤、香料、粘結剤、研磨剤等を配合することができる。

【００１２】

【実施例】次に、実験例および実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。実験例においては、本発明の抗菌性剤の有する微生物の集合体や塊に対する抗菌活性を評価した。

【００１３】実験例１

方法：Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ ＡＴＣＣ６５３８菌株をＴｒｙｐｔｉｃａｓｅ ｓｏｙ ｂｒｏｔｈ（ＴＳＢ）培地１００ｍｌで３７℃、２４時間培養後、遠心（７０００ｒｐｍ，５ｍｉｎ）洗浄、滅菌蒸留水に懸濁したものを試験菌液とした。

【００１４】この試験菌液１０ｍｌをメンブランフィルター（直径１０ｍｍ，ポアサイズ０．４５μｍ、ミリポア社製）に吸引固着させたものを微生物の菌塊モデルとした。

【００１５】この菌塊モデルを塩化セチルピリジニウム（ＣＰＣと略す）溶液、塩化セチルピリジニウムとアルギニン（ＡＲＧと略す）の混合溶液、あるいはこれらにプルロニック（ＰＬＵと略す）を加えた溶液中に一定時間浸漬し、滅菌蒸留水で軽く洗浄後、１０ｍｌの滅菌蒸留水中でＶｏｒｔｅｘ ｍｉｘｅｒにより分散し、この一白金耳をＴｒｙｐｔｉｃａｓｅ ｓｏｙ ａｇａｒ（ＴＳＡ）培地に塗抹、３７℃で２４時間培養後、生育の有無を肉眼で判定した。

【００１６】結果を表１に示す。

【００１７】

【表１】

No	配合割合（重量%）			処理時間（分）				
	CPC	ARG	PLU	5	10	15	20	30
1	0.01	0	0	+	+	+	+	−
2	0.01	0.001	0	+	+	+	±	−
3	0.01	0.01	0	+	+	+	−	−
4	0.01	0.1	0	+	+	±	−	−
5	0.01	1.0	0	+	+	−	−	−
6	0.01	0.1	0.01	+	−	−	−	−
7	0.01	1.0	1.0	+	−	−	−	−
8	0	10	0	+	+	+	+	+
9	0	0	1.0	+	+	+	+	+

＋：生育あり　±：部分的に生育あり　－：生育なし

組成Ｎｏ．１に対し、組成Ｎｏ．２から７において示されるように、ＡＲＧの添加あるいはＡＲＧとＰＬＵの両

方の添加により殺菌に必要な時間が短縮され、優れた抗菌効果が認められた。しかし、対照である組成8、9においてはなんら抗菌効果は認められなかった。

【0018】実験例2

方法：試験菌をStreptococcus mutans ATCC25175とし、抗菌剤としてチモー＊

＊ル、界面活性剤としてショ糖脂肪酸エステル（SFEと略す）を用い、実験例1と同様な実験を行なった。

【0019】結果を表2に示す。

【0020】

【表2】

No	配合割合（重量%）			処理時間（分）				
	チモール	ARG	SFE	5	10	15	20	30
1	0.1	0	0	+	+	+	+	−
2	0.1	0.01	0	+	+	+	±	−
3	0.1	0.1	0	+	+	+	−	−
4	0.1	1.0	0	+	+	±	−	−
5	0.1	10.0	0	+	+	−	−	−
6	0.1	0.1	0.1	+	±	−	−	−
7	0.1	1.0	3.0	+	−	−	−	−
8	0	10	0	+	+	+	+	+
9	0	0	3.0	+	+	+	+	+

＋：生育あり　±：部分的に生育あり　－：生育なし

組成No．1に対し、組成No．2から7において示されるように、ARGの添加あるいはARGとSFEの両方の添加により殺菌に必要な時間が短縮され、優れた抗菌効果が認められた。しかし、対照である組成8、9においてはなんら抗菌効果は認められなかった。

【0021】実験例3

方法：試験菌としてEscherichia coli※

※K12を用い、種々の抗菌剤とアルギニン塩酸塩（ARG－Cl）の組み合わせ溶液の抗菌活性を実験例1と同様な方法により評価した。

【0022】結果を表3に示す。

【0023】

【表3】

No	配合割合（重量%）			処理時間（分）				
	抗菌剤		ARG－Cl	5	10	15	20	30
1	トリクロサン	0.1	0	+	+	−	−	−
2	トリクロサン	0.1	0.1	+	−	−	−	−
3	フッカナトリウム	0.1	0	+	+	+	+	−
4	フッカナトリウム	0.1	0.1	+	+	+	−	−
5	フッカ第一スズ	0.5	0	+	+	+	+	−
6	フッカ第一スズ	0.5	0.5	+	+	+	−	−
7	油溶性甘草エキス	1.0	0	+	+	+	−	−
8	油溶性甘草エキス	1.0	0.5	+	±	−	−	−
9	プロポリス	5.0	0	+	+	+	−	−
10	プロポリス	5.0	1.0	+	+	−	−	−

＋：生育あり　±：部分的に生育あり　－：生育なし

いずれの組み合わせにおいても、抗菌剤単独に比べアルギニン塩酸塩の添加により、殺菌に要する時間が短縮され、優れた抗菌活性が発揮されることが認められた。

【0024】実験例4

方法：Porphyromonas gingivalis 381菌株を5μg／mlヘミンと1μg／mlメナジオンを添加したBrain Heart Infusin（BHI）培地100mlで37℃48時間嫌気培養後、菌液1mlを47℃に保温した1．5％寒天を含むBHI20mlに混釈し、直径10cmシャーレに分注、冷却した菌入りプレートを作成した。本プレート上に内径8mm、高さ1cmのステンレス製円筒をたて、それに種々の抗菌剤とアルギニン塩酸塩（ARG－Cl）およびプルロニック（PLU）の組み合わせ溶液

7　8

を満たし、37℃48時間嫌気培養後、形成された発育阻止帯の直径を測定した。

【0025】結果を表4に示す。

＊【0026】

【表4】

＊

No	配合割合（重量%）				発育阻止帯の直径（mm）
	抗菌剤		ARG－Cl	PLU	
1	桑白皮エキス	0.1	0	0	13.2
2	桑白皮エキス	0.1	0.5	0	15.5
3	桑白皮エキス	0.1	0.5	1.0	16.6
4	アロエエキス	0.5	0	0	14.0
5	アロエエキス	0.5	0.2	0	15.8
6	アロエエキス	0.5	0.2	0.5	17.2

いずれの組み合わせにおいても、抗菌剤単独に比べアルギニン塩酸塩（ARG－Cl）の添加およびプルロニック（PLU）の添加により、発育阻止帯の直径が大きくなり、優れた抗菌活性が発揮されることが認められた。

実施例1

殺菌・消毒液　配合量（重量%）
クロルヘキシジングルコネート　5．0
アルギニン　1．0
ショ糖脂肪酸エステル　2．0
ヤシ油脂肪酸アミドプロピルベタイン　0．2
香料　0．5
精製水　残量

実施例2

うがい薬　配合量（重量%）
イソプロピルメチルフェノール　0．2
アルギニン燐酸塩　0．05
精製水　残量

実施例3

洗口液　配合量（重量%）
塩化セチルピリジニウム　0．2
アルギニン塩酸塩　1．0
エタノール　7．0
プルロニック　1．0
香料　1．0
精製水　残量

実施例4

練歯磨　配合量（重量%）
トリクロサン　0．05
フッカナトリウム　0．1
アルギニンメチルエステル　0．05
グリセリン　40．0
シリカ　20．0
ラウリル硫酸ナトリウム　1．0
香料　1．0
色素　1．0
精製水　残量

実施例5

イリゲーション液　配合量（重量%）
チモール　0．2
フッカ第一スズ　0．2
アルギニンエチルエステル　5．0
ビタミンE　0．1
香料　1．0
精製水　残量

実施例6

口腔用パスタ　配合量（重量%）
ミノサイクリン　3．0
アルギニングルタミン酸　1．0
トラネキサム酸　0．05
香料　1．0
白色ワセリン　残量

【0027】

【発明の効果】本発明によれば、共存蛋白の影響をほとんど受けず、微生物の懸濁液はもとよりバイオフィルムやプラークなど微生物の集合体や塊に対しても優れた抗菌効果を発揮する抗菌製剤を得ることができる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.[6]		識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A61K	31/085		9455－4C		
	31/14	ACK	9455－4C		
	31/155		9455－4C		
	31/22		9455－4C		

31/44	ADB	
31/70		
31/77		
33/16		
33/24		
35/64		7431－4C
35/78	D	8217－4C
	N	8217－4C
	J	8217－4C
	V	8217－4C
45/00	ADZ	

//(A61K 31/085
31:195)
(A61K 31/155
31:195
31:77)
(A61K 35/78
31:77)